



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge

En vue d'une fiche mémo

Juin 2015

L'équipe

Ce document a été réalisé par M. Emmanuel Nouyrigat, chef de projet au Service Bonnes pratiques professionnelles.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Sophie Despeyroux documentaliste, avec l'aide de Mme Renée Cardoso.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Marie-Catherine John.

Cette note de cadrage est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service Communication
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture
orthographique et typographique

Sommaire

1. Présentation du thème	4
1.1 Saisine	4
1.2 Contexte du thème	4
1.3 Enjeux.....	9
2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter	10
2.1 Données disponibles	10
2.2 Délimitation du thème.....	11
2.3 Patients ou usagers concernés par le thème.....	11
2.4 Professionnels concernés par le thème	11
3. Modalités de réalisation	12
3.1 Modalités de mise en œuvre	12
3.2 Méthode de travail envisagée	12
3.3 Composition qualitative et quantitative des groupes.....	12
3.4 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés	13
3.5 Communication et diffusion	13
3.6 Calendrier prévisionnel.....	13
4. Validation	13
Annexe. Études sur les statines en prévention primaire ou secondaire incluses dans les méta-analyses	14
Références	19

1. Présentation du thème

1.1 Saisine

Le Collège de la Médecine Générale et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ont concomitamment demandé l'inscription au programme de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS) de l'élaboration de recommandations sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie, du fait de l'obsolescence des recommandations nationales émises par l'Afssaps en 2005 (1) et de la publication de recommandations internationales, notamment américaines et européennes (2, 3).

1.2 Contexte du thème

► Dyslipidémies et statines

L'hypercholestérolémie, facteur de risque d'athérosclérose et de morbi-mortalité cardiovasculaire

L'hypercholestérolémie constitue avec l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un des facteurs de risque majeurs d'athérosclérose générant des maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, accidents vasculaires cérébraux, artériopathies périphériques...), celles-ci étant la deuxième cause de mortalité en France avec encore 150 000 décès en 2008 (4). Ces facteurs de risque sont induits notamment par les facteurs de risque comportementaux que sont la sédentarité, une alimentation malsaine, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool ainsi que le stress.

L'hypercholestérolémie LDL -mesurée (LDL-c > 1,6 g/l) ou traitée- est fréquente, avec une prévalence de 30 % dans la population adulte française selon l'Etude nationale nutrition santé (ENNS) (5).

L'objectif de la prise en charge de l'hypercholestérolémie est la réduction de la mortalité ainsi que de la survenue des événements cardio/neurovasculaires, ceci par l'intermédiaire de la diminution de la concentration sanguine du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-c). En effet, la diminution de la concentration en LDL-c est corrélée à la réduction des événements cardiovasculaires.

En outre, il est indispensable de corriger les autres facteurs de risque d'athérosclérose éventuellement présents pour prévenir globalement les maladies cardiovasculaires.

Le traitement de l'hypercholestérolémie pure¹ (élévation du LDL-cholestérol sanguin) ou de l'hyperlipidémie mixte² (élévation du LDL-cholestérol et des triglycérides sanguins) consiste en la mise en pratique de règles hygiéno-diététiques (alimentation saine, activité physique...) accompagnées ou non d'un traitement médicamenteux par statine essentiellement. Il est nécessaire au préalable de s'être assuré du caractère primaire de la dyslipidémie en ayant exclu une cause secondaire de dyslipidémie (comorbidité ou iatrogénie).

Les statines

Les statines sont toutes indiquées (AMM) dans le traitement de l'hypercholestérolémie pure ou de l'hyperlipidémie mixte. Elles sont efficaces en prévention secondaire mais aussi en prévention primaire chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Toutes statines confondues, le traitement

¹ Type IIa de la classification de Fredrickson

² Type IIb de la classification de Fredrickson

par statine réduit de 10 % la mortalité toutes causes, et de 15 à 23 % les différents types d'événements cardiovasculaires selon le rapport d'évaluation de la HAS sur les statines (6).

Les modalités de ce traitement chez un sujet varient en fonction du contexte :

- en présence d'antécédents d'événements cardiovasculaires (prévention secondaire) ;
- en l'absence d'antécédents d'événements cardiovasculaires, mais avec un risque cardiovasculaire significatif (prévention primaire).

Nouvelles données

Au-delà du traitement par statine justifié en prévention secondaire et en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire, les dernières recommandations européennes (3) et américaines (2) ont élargi la prévention primaire par statine aux patients à risque cardiovasculaire modéré.

Parallèlement, des actualisations de deux méta-analyses, la *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* (7) et une revue Cochrane (8) (cf. annexe), ont conclu à l'efficacité des statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire.

Une publication antérieure (2010) de la méta-analyse de la *CTT Collaboration* (170 000 sujets dans 26 essais cliniques randomisés) avait montré, chez les sujets traités pas statine en prévention primaire ou secondaire, une réduction de l'ordre de 20 % de l'incidence annuelle des événements cardiovasculaires et une réduction de 10 % pour la mortalité toutes causes par réduction de 1,0 mmol/l de LDL-c (9). La dernière publication (2012) de la méta-analyse de la *CTT Collaboration* (174 000 sujets dans 27 essais cliniques randomisés) a montré en prévention primaire une réduction de 15 % de l'incidence annuelle des événements cardiovasculaires et de 9 % pour la mortalité toutes causes par diminution de 1,0 mmol/l de LDL-c (7). Chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (risque < 10 % à 5 ans), la réduction absolue des événements cardiovasculaires était de 11 pour 1 000 sujets traités pendant 5 ans par réduction de 1,0 mmol/l de LDL-c, avec une réduction relative de 31 % chez les sujets avec un risque compris entre 5 et 10 %, et de 38 % chez les sujets à risque < 5 %.

En l'absence d'augmentation de l'incidence des cancers ou de la mortalité par cancer ou d'une autre cause non vasculaire, la tolérance des statines a été jugée satisfaisante, et la *CTT Collaboration* a conclu à la possibilité d'utiliser les statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (risque < 10 % à 5 ans), d'autant plus que des médicaments génériques sont disponibles (7).

D'autre part, la revue Cochrane (34 000 sujets dans 14 essais cliniques randomisés) était en 2011 réservée sur l'utilisation des statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (10), du fait de l'insuffisance des données, notamment de coût-efficacité et de qualité de vie. Puis en 2013, la dernière version de cette revue (57 000 sujets dans 18 essais cliniques randomisés) souligne à son tour le bénéfice de l'utilisation des statines en prévention primaire, y compris chez les sujets à bas risque cardiovasculaire (< 1 % par an) (8). Une réduction de 14 % de la mortalité toutes causes a été observée, mais cette efficacité était clairement montrée seulement dans la plus grande étude incluse dans la méta-analyse. Une réduction de 35 % des événements cardiovasculaires a été également observée. Cette revue rappelle cependant la nécessité de données complémentaires sur le rapport coût-efficacité pour élargir l'utilisation des statines aux sujets à bas risque cardiovasculaire.

Enfin, une étude de cohorte finlandaise chez 8 749 hommes a récemment permis d'observer un sur-risque de 46 % de diabète de type 2 au lieu de 10 à 20 % jusqu'alors décrit (11). Ainsi, l'effet diabéto-gène dose-dépendant des statines aurait été sous-estimé jusqu'à présent car insuffisamment recherché dans les études.

Cet effet diabétogène est susceptible de péjorer la balance bénéfico-risque d'une éventuelle utilisation des statines en prévention primaire chez les sujets à bas risque cardiovasculaire, puisqu'un traitement préventif ne doit pas nuire au sujet dans un tel contexte.

► Évaluation du risque cardiovasculaire

Recommandations de l'Afssaps

Dans l'attente d'un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire validé en France, celle-ci se fait en additionnant le nombre de facteurs de risque présents chez un individu (1).

Les facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie sont :

- l'âge :
 - homme de 50 ans ou plus,
 - femme de 60 ans ou plus ;
- les antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- un tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
- une hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- un diabète de type 2 traité ou non ;
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l).

À l'inverse, il existe un facteur protecteur, conduisant à soustraire « un risque » au score de niveau de risque :

- HDL-c \geq 0,60 g/l (1,5 mmol/l)

Au final, trois niveaux de risque cardiovasculaire sont définis :

- risque faible : aucun facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- risque intermédiaire : au moins un facteur de risque associé à la dyslipidémie ;
- haut risque :
 - antécédents de maladie cardiovasculaire avérée (prévention secondaire),
 - diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire (atteinte rénale ou \geq 2 facteurs de risque),
 - risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans.

Recommandations européennes

Le risque cardiovasculaire est évalué à l'aide de l'outil SCORE (*Systematic coronary risk estimation*) (3). Celui-ci estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans, en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol (HDL-cholestérol, lipoprotéines de haute densité).

Il existe deux versions de tables d'évaluation du risque, l'une pour les pays européens à faible risque, l'autre pour les pays à risque élevé, établies à partir d'un calibrage par rapport aux statistiques de mortalité de chaque pays. La France se situe dans le groupe des pays à bas risque cardiovasculaire.

Par ailleurs, une version électronique de SCORE permet de prendre en compte la concentration de HDL-c.

Quatre niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans sont définis :

- risque faible : risque inférieur à 1 % ;
- risque modéré : risque compris entre 1 et 5 % ;
- risque élevé : risque compris entre 5 et 10 % ;
- risque très élevé : outre une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire) :
 - diabète de type 2 ou diabète de type 1 avec retentissement sur les organes-cibles,
 - insuffisance rénale chronique modérée à sévère,
 - risque supérieur ou égal à 10 %.

Recommandations américaines

Le risque cardiovasculaire est évalué selon l'outil *Pooled Cohort Equations* (2). Celui-ci estime le risque de premier événement cardiovasculaire mortel ou non mortel à 10 ans en ajoutant comme variable la race aux variables utilisées par SCORE. Ce modèle a en effet été validé pour les populations blanches et noires américaines, de 40 à 79 ans.

Aucune catégorisation de sujets n'a été faite en fonction du risque cardiovasculaire, mais celui-ci permettra de définir l'intensité (modérée ou élevée) du traitement par statine.

► Stratégie thérapeutique en fonction du niveau de risque cardiovasculaire

Recommandations de l'Afssaps

En prévention primaire, une fois le risque cardiovasculaire global estimé, un traitement hypolipémiant est débuté si la concentration cible de LDL-c n'est pas atteinte après 3 mois de respect de règles hygiéno-diététiques (1). L'objectif est de réduire le LDL-c à des concentrations inférieures à une valeur définie en fonction du nombre de facteurs de risque présents chez le sujet :

- aucun facteur de risque : LDL-C < 2,20 g/l ;
- un facteur de risque : LDL-C < 1,90 g/l ;
- deux facteurs de risque : LDL-C < 1,60 g/l ;
- plus de deux facteurs de risque : LDL-C < 1,30 g/l ;
- haut risque cardiovasculaire (diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire, risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans) : LDL-C < 1 g/l.

En prévention secondaire, les patients sont considérés à haut risque cardiovasculaire et le traitement médicamenteux est initié dès que possible en association aux règles hygiéno-diététiques, avec pour objectif un LDL-c inférieur à 1 g/l.

Recommandations européennes

L'objectif thérapeutique reste la diminution de la concentration de LDL-C suivant les différents niveaux de risque (3) :

- risque faible : le LDL-C cible doit être < 1,90 g/l ;
- risque modéré : le LDL-C cible doit être < 1,15 g/l ;
- risque élevé : le LDL-C cible doit être < 1 g/l ;
- risque cardiovasculaire très élevé : le LDL-C cible doit être < 0,70 g/l ou réduit d'au moins 50 %.

Le traitement hypolipémiant sera débuté :

- en cas de non atteinte du LDL-c cible après suivi des règles hygiéno-diététiques chez les sujets à risque faible ou modéré ;
- ou d'emblée pour les sujets à risque élevé ou très élevé.

Recommandations américaines

L'initiation du traitement par statine est réalisée selon une intensité modérée ou élevée, déterminée si nécessaire par l'estimation du risque cardiovasculaire (RCV).

Les sujets des trois groupes suivants se voient proposer un traitement par statine d'intensité élevée, avec une diminution attendue d'au moins 50 % du LCL-c (2) :

- sujets avec hypercholestérolémie primaire : LDL-c $\geq 1,9$ g/l ;
- sujets de 40 à 75 ans avec diabète et un LDL-c entre 0,7 et 1,89 g/l et un RCV (à 10 ans) $\geq 7,5$ % ;
- sujets avec antécédent d'événement cardiovasculaire (prévention secondaire).

Les sujets des deux groupes suivants se voient proposer un traitement par statine de d'intensité modérée, avec une diminution attendue du LCL-c entre 30 et 49 % :

- sujets de 40 à 75 ans avec diabète et un LDL-c entre 0,7 et 1,89 g/l et RCV (à 10 ans) $< 7,5$ % ;
- sujets de 40 à 75 ans sans diabète, avec un LDL-c entre 0,7 et 1,89 g/l et $5\% \leq$ RCV (à 10 ans) $< 7,5$ %.

Les sujets du groupe suivant se voient proposer un traitement par statine d'intensité modérée à élevée :

- sujets de 40 à 75 ans sans antécédent d'événement cardiovasculaire ni diabète, avec un LDL-c entre 0,7 et 1,89 g/l et un RCV (à 10 ans) $\geq 7,5$ %.

► Hétérogénéité des recommandations et des pratiques vis-à-vis de la prise en charge de l'hypercholestérolémie pure ou mixte

Même si les médecins généralistes (8 à 9 médecins sur 10) disent connaître ou utiliser les recommandations nationales ou internationales sur les dyslipidémies (12, 13), ils utilisent de façon non systématique les outils composites de calcul de risque cardiovasculaire (moins de 7 médecins sur 10) (13) et ne maîtrisent pas parfaitement ces recommandations (14). En effet, ils prescrivent les statines sans connaître parfaitement les facteurs de risque cardiovasculaire à prendre en compte pour évaluer le risque cardiovasculaire global, ni maîtriser exactement les valeurs cibles de LDL-c dans la prévention primaire (14).

En outre, l'étude MONA LISA montre que si les sujets sans facteurs de risque ont globalement une concentration plasmatique de LDL-c normale, la majorité des sujets à haut ou très haut risque cardiovasculaire ont une concentration de LDL-c supérieure à la concentration cible, même sous traitement hypolipémiant, et ceci de façon plus marquée en prévention primaire (9 sujets sur 10) qu'en prévention secondaire (7 patients sur 10) (15).

Les recommandations américaines (2) se démarquent des autres recommandations par l'absence d'objectifs ciblés de LDL-c, arguant du fait que les taux cibles de LDL-c n'auraient pas été utilisés comme critère d'efficacité dans les essais cliniques randomisés sur les traitements hypolipémiants en prévention primaire et secondaire. Cependant, les variations de LDL-c peuvent être mesurées pour évaluer la réponse et l'observance du traitement et des règles hygiéno-diététiques.

Par ailleurs, les objectifs de concentration de LDL-c fixés par les recommandations européennes (3) sont plus stricts que ceux proposés par les recommandations de l'Afssaps (1).

Enfin, le traitement prescrit est peut-être insuffisamment efficace dans la réduction du LDL-c plasmatique en raison d'un choix inadapté de la nature et de la dose de la statine, ou bien d'un défaut d'observance du traitement. Celle-ci est en effet souvent médiocre, de l'ordre de 50 %, surtout en prévention primaire (16).

1.3 Enjeux

Les enjeux sont d'améliorer la prise en charge de l'hypercholestérolémie pure et de l'hyperlipidémie mixte dans le cadre de la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire par :

- une meilleure identification des sujets à risque cardiovasculaire en prévention primaire, avec l'utilisation d'une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire ;
- une prescription médicamenteuse -lorsqu'elle est nécessaire- adaptée à l'objectif thérapeutique, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire.

2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter

2.1 Données disponibles

► Travaux institutionnels

- Efficacité et efficacité des hypolipémiants - Une analyse centrée sur les statines (HAS, 2010).
- Prévention cardio-vasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité (HAS, 2012).
- Prise en charge du patient dyslipidémique (Afssaps, 2005).

► Recommandations internationales et autres publications

Une recherche préliminaire ciblée sur les publications de recommandations depuis 2005 et complétée par une recherche manuelle sur d'autres types de publications (méta-analyses, études françaises) a permis de sélectionner les documents suivants :

Recommandations

- *Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (ACC/AHA, 2013).*
- *Guidelines for the management of dyslipidaemias (ESC/EAS, 2011).*
- *Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (ESC, 2012).*
- *Cardiovascular Disease – Primary Prevention (BC Guidelines.Ca, 2014).*
- *Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult (CCS, 2013).*
- *Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk (AHA/ACC 2013).*
- *An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia (IAS, 2013).*
- *Clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction (VA/DoD, 2014).*
- *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (NICE, 2015).*
- *Guidelines for the management of Absolute cardiovascular disease risk (NVDPA, 2012).*
- *Cardiovascular Disease Risk Assessment (New Zealand, 2013).*
- *Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease (SIGN, 2007).*
- *Traitement des dyslipidémies par les statines en prévention primaire et secondaire (GSLA/AGLA, 2014).*

Méta-analyses

- *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials (CTT Collaboration, 2010).*
- *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials (CTT Collaboration, 2012).*
- *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Cochrane, 2011).*
- *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Cochrane, 2013).*

Études françaises

- *Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice (Bruckert, 2014).*
- *Attainment of low-density lipoprotein cholesterol target in the French general population according to levels of cardiovascular risk: Insights from the MONA LISA study (Bongard, 2013).*

- *Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study (Dallongeville, 2012).*

Études internationales

- *Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort (Cederberg, 2015).*

2.2 Délimitation du thème

► Objectifs des recommandations

Les objectifs de ces recommandations sont :

- d'adopter une échelle standard d'évaluation du risque cardiovasculaire dans le cadre de la prévention primaire ;
- de définir le niveau de risque cardiovasculaire à partir duquel un traitement par hypolipémiant est justifié en prévention primaire ;
- de définir la stratégie thérapeutique en fonction du niveau de risque ainsi que les modalités de suivi du traitement, en prévention primaire ou secondaire.

► Questions retenues

Les questions qui vont être abordées sont les suivantes :

Repérage et diagnostic

- Quels sont les différents niveaux de risque cardiovasculaire ? Quels sont les patients concernés (prévention primaire, prévention secondaire, âge) ?
- Quelle échelle composite peut être adoptée pour estimer le risque cardiovasculaire en prévention primaire ?
- Quelles sont les modalités de réalisation d'une exploration d'une anomalie lipidique ?

Modalités de prise en charge

- Quelles sont les alternatives au traitement médicamenteux d'une hypercholestérolémie pure et d'une hyperlipidémie mixte, notamment en matière de règles hygiéno-diététiques ?
- Comment définit-on les objectifs thérapeutiques à atteindre dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie ?
- À partir de quel niveau de risque cardiovasculaire peut-on traiter par hypolipémiant en prévention primaire ?
- Quel traitement hypolipémiant prescrire pour atteindre l'objectif thérapeutique défini, en prévention primaire ou secondaire ?
- Quelles sont les modalités d'évaluation de la prise en charge de l'hypercholestérolémie ?
- Quelles sont les modalités de suivi de la tolérance du traitement hypolipémiant ?

2.3 Patients ou usagers concernés par le thème

Patients ou usagers adultes avec une hypercholestérolémie pure (exceptée la forme familiale homozygote) ou une hyperlipidémie mixte, avec ou sans antécédents de maladie cardiovasculaire.

2.4 Professionnels concernés par le thème

Médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues-diabétologues, médecins neurovasculaires, médecins nutritionnistes, gériatres, pharmaciens, diététiciens, infirmiers.

3. Modalités de réalisation

3.1 Modalités de mise en œuvre

La HAS est promoteur de ce projet.

3.2 Méthode de travail envisagée

Une fiche mémo peut être élaborée notamment du fait de l'existence de nombreuses recommandations internationales, en particulier en Europe, et de méta-analyses.

3.3 Composition qualitative et quantitative des groupes

► Groupe de travail

- 3 médecins généralistes
- 2 cardiologues
- 2 endocrinologues-diabétologues
- 1 médecin neurovasculaire
- 1 médecin nutritionniste
- 1 gériatre
- 1 pharmacien (d'officine)
- 1 représentant de patients et usagers

► Parties prenantes

- Collège de la Médecine Générale
- Collège National Professionnel de Cardiologie
- Conseil National Professionnel d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques
- Société Française de Nutrition
- Société de Française Médecine Vasculaire
- Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose
- Collège National Professionnel de Gériatrie
- Collège de la Pharmacie d'Officine et de la Pharmacie Hospitalière
- Association Française des Diététiciens Nutritionnistes
- Collège Infirmier Français

Associations de patients et usagers

- Alliance du cœur
- France AVC
- Fédération Française des Diabétiques

Institutionnels

- DGS
- DGOS
- ANSM
- CNAMTS
- MSA
- RSI

HAS

- SEESP
- SEM

3.4 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés

► Productions prévues

- Rapport d'élaboration
- Fiche mémo

3.5 Communication et diffusion

- Communiqué de presse
- Autres produits (articles, communications...)

3.6 Calendrier prévisionnel

- Analyse des données de la littérature : juin à mi-octobre 2015
- Réunions du groupe de travail : fin octobre – mi-décembre 2015
- Consultation des parties prenantes : janvier 2016
- Rédaction finale : février 2016
- Validation par les instances de la HAS : mars-avril 2016
- Diffusion : mai 2016

4. Validation

Lors de la délibération du 11 juin 2015, le Collège de la HAS a donné un avis favorable à la note de cadrage avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

Annexe. Études sur les statines en prévention primaire ou secondaire incluses dans les méta-analyses (7, 8)

Études de prévention primaire	Études de prévention secondaire	Études de prévention primaire ou secondaire
Études incluses dans la méta-analyse de la CTT Collaboration (7)		
<p><u>Atorvastatine</u></p> <p>ASCOT-LLA (<i>Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm</i>) : atorvastatine 10 mg vs placebo</p>	<p><u>Simvastatine</u></p> <p>A to Z (<i>Aggrastat to Zocor</i>) : simvastatine 40 mg puis simvastatine 80 mg vs placebo puis simvastatine 20 mg</p> <p>SEARCH (<i>Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine</i>) : simvastatine 80 mg vs simvastatine 20 mg</p> <p><u>Atorvastatine</u></p> <p>IDEAL (<i>Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group</i>) : atorvastatine 40–80 mg vs simvastatine 20–40 mg</p> <p>PROVE-IT (<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>) : atorvastatine 80 mg vs pravastatine 40 mg</p> <p>TNT (<i>Treating to New Targets</i>) : atorvastatine 80 mg vs atorvastatine 10 mg</p>	<p><u>Simvastatine</u></p> <p>HPS (<i>Heart Protection Study</i>) : simvastatine 40 mg vs placebo</p> <p>4S (<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>) : simvastatine 20–40 mg vs placebo</p> <p><u>Pravastatine</u></p> <p>ALLHAT–LLT (<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>) : pravastatine 40 mg vs traitement habituel</p> <p>CARE (<i>Cholesterol And Recurrent Events</i>) : pravastatine 40 mg vs placebo</p> <p>GISSI Prevention (<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico</i>) : pravastatine 20 mg vs aucun traitement</p> <p>LIPID (<i>Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease</i>) : pravastatine 40 mg vs placebo</p> <p>PROSPER (<i>Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>) : pravastatine 40 mg vs placebo</p> <p><u>Fluvastatine</u></p>

Études de prévention primaire	Études de prévention secondaire	Études de prévention primaire ou secondaire
		<p>ALERT (<i>Assessment of Lescol in Renal Transplantation</i>) : fluvastatine 40 mg puis 80 mg vs placebo</p> <p>LIPS (<i>Lescol Intervention Prevention Study</i>) : fluvastatine 80 mg vs placebo</p> <p><u>Rosuvastatine</u></p> <p>AURORA (<i>A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: an Assessment of Survival and Cardiovascular Events</i>) : rosuvastatine 10 mg vs placebo</p> <p>CORONA (<i>Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure</i>) : rosuvastatine 10 mg vs placebo</p> <p>GISSI-HF (<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiac</i>) : rosuvastatine 10 mg vs placebo</p> <p><u>Atorvastatine</u></p> <p>ALLIANCE (<i>Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events</i>) : atorvastatine 10–80 mg vs traitement habituel</p> <p>4D (<i>Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie</i>) : atorvastatine 20 mg vs placebo</p> <p><u>Lovastatine (non commercialisée en France)</u></p> <p>Post-CABG (<i>Post-Coronary Artery Bypass Graft</i>) : lovastatine 40–80 mg vs lovastatine 2,5–5 mg</p>

Études de prévention primaire	Études de prévention secondaire	Études de prévention primaire ou secondaire
Études incluses dans la méta-analyse Cochrane (8)		
<p><u>Simvastatine</u></p> <p>CERDIA (Diabète de type 2; Cérivastatine 0,4 mg jusqu'en 2001) : simvastatine 20 mg vs placebo</p> <p>MRC/BHF Heart Protection (<i>Medical Research Council / British Heart Foundation Heart Protection Study</i>) : simvastatine 40 mg vs placebo</p> <p><u>Pravastatine</u></p> <p>CAIUS (<i>Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study</i>) : pravastatine 40 mg vs placebo</p> <p>CELL (<i>Cost Effectiveness of Lipid Lowering</i>) : pravastatine 10-40 mg (associée aux règles hygiéno-diététiques habituelles ou intensives) vs placebo</p> <p>KAPS (<i>Kuopio Atherosclerosis Prevention Study</i>) : pravastatine 40 mg vs placebo</p> <p>PHYLLIS (<i>Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study</i>) : pravastatine 40 mg vs placebo (associé à un traitement antihypertenseur)</p> <p>PREVEND IT (<i>Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial</i>) pravastatine 40 mg vs placebo (associé à un traitement antihypertenseur)</p>		

Études de prévention primaire	Études de prévention secondaire	Études de prévention primaire ou secondaire
<p><u>Fluvastatine</u></p> <p>Derosa : fluvastatine 80 mg vs placebo</p> <p>HYRIM (<i>Hypertension High Risk Management</i>) : fluvastatine 40 mg vs placebo (associé aux règles hygiéno-diététiques intensives ou au traitement habituel)</p> <p><u>Rosuvastatine</u></p> <p>METEOR (<i>Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin</i>) : rosuvastatine 40 mg vs placebo</p> <p><u>Atorvastatine</u></p> <p>Bone : atorvastatine 10/20/40/80 mg vs placebo</p> <p><u>Lovastatine (non commercialisée en France)</u></p> <p>ACAPS (<i>Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study</i>) : lovastatine 20 mg vs placebo</p>		
Études communes aux deux méta-analyses (7, 8)		
<p><u>Pravastatine</u></p> <p>MEGA (<i>Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese</i>) : pravastatine 10-20 mg vs traitement habituel</p> <p><u>Rosuvastatine</u></p> <p>JUPITER (<i>Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Study Group</i>) :</p>		

Études de prévention primaire	Études de prévention secondaire	Études de prévention primaire ou secondaire
<p>rosuvastatine 20 mg vs placebo</p> <p><u>Lovastatine</u></p> <p>AFCAPS/TexCAPS (<i>Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study</i>) : lovastatine 20-40 mg vs placebo</p> <p><u>Pravastatine</u></p> <p>WOSCOPS (<i>West of Scotland Coronary Prevention Study</i>) pravastatine 40 mg vs placebo</p> <p><u>Atorvastatine</u></p> <p>ASPEN (<i>Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>) : atorvastatine 10 mg vs placebo</p> <p>CARDS (<i>Collaborative Atorvastatin Diabetes Study</i>) : atorvastatine 10 mg vs placebo</p>		

Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.
http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/dyslipemie_argu.pdf
2. American College of Cardiology, American Heart Association, Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Mertz CN, *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014;129(Suppl 2):S1-45.
3. European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and the EAS. *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
4. Aouba A, Eb M, Rey G, Pavillon G, Jouglu E. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *BEH* 2011;(22):249-55.
5. De Peretti C, Perel C, Chin F, Tuppin P, Iliou MC, Vernay M, *et al.* Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France métropolitaine. *BEH* 2013;(31):378-85.
6. Haute Autorité de Santé. Efficacité et efficacité des hypolipémiants. Une analyse centrée sur les statines. Synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/synthese_efficacite_et_efficience_des_hypolipemians_-_une_analyse_centree_sur_les_statines.pdf
7. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380(9841):581-90.
8. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Issue 1:CD004816.
9. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
10. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;Issue 1:CD004816.
11. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia* 2015;58(5):1109-17.
12. Guerville MA, Paraponaris A, Régi JC, Vaissade L, Ventelou B, Verger P. Les pratiques en médecine générale dans cinq régions : formation médicale continue, évaluation des pratiques et utilisation des recommandations de bonne pratique. *Etudes Résultat* 2009;(708).
13. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, De Backer G, *et al.* Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(3):541-50.
14. Maqsood Z. Prescription des statines en soins primaires d'après les données scientifiques actuelles [Thèse de Médecine]. Paris: Université Paris Diderot - Paris 7; 2014.
15. Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Amouyel P, Wagner A, *et al.* Attainment of low-density lipoprotein cholesterol target in the French general population according to levels of cardiovascular risk. Insights from the MONA LISA study. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106(2):93-102.
16. Bruckert E, Ferrières J. Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins. Gaps between updated clinical results and actual practice. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(3):188-200.